

Efeitos do ômega 3 na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer

Effects of omega 3 in prevention and treatment of Alzheimer's disease

Mariane da Silva Pinheiro¹, Tainara Gabriel Stabelini¹, Guilherme Henrique Dantas Palma²

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the main type of existing dementia, it is a chronic neurodegenerative disease resulting from damage to the cells of the nervous system, constituting a disorder due to progressive impairment of memory, language, reasoning and other cognitive functions. In nutrition, several specific nutrients and their effects fueled in Alzheimer's Disease, including omega 3 fatty acids. The aim of this study was to systematically review the literature on the effects of omega 3 in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Medline database was used through PubMed search engine to search for articles to make up this review. At first, 669 articles were found and 11 were selected after the selection process and the results showed that omega 3 supplementation appears to have more positive effects (improvement in memory and in depressive and agitation symptoms, less cognitive decline, delayed hippocampal atrophy and decreased beta amyloid protein in the brain) in individuals with a chance of developing Alzheimer's disease or in the early stages of the disease than in patients in advanced stages.

Keywords: Alzheimer's disease; omega 3 fatty acids; nutritional supplementation; brain; nutrition.

RESUMO

A doença de Alzheimer constitui o principal tipo de demência existente, sendo uma doença crônica neurodegenerativa decorrente de danos nas células do sistema nervoso, constituindo um distúrbio por deficiência progressiva de memória, linguagem, raciocínio e outras funções cognitivas. Na nutrição, diversos nutrientes específicos e seus efeitos vêm sendo estudados na Doença de Alzheimer, incluindo os ácidos graxos ômega 3. O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura, sobre os efeitos do ômega 3 na prevenção e tratamento do Alzheimer. Para a busca dos artigos da presente revisão, foi utilizado a base de dados Medline, por meio do PubMed. A princípio, foram encontrados 669 artigos, dos quais foram selecionados 11 após o processo de seleção. Os resultados mostraram que a suplementação de ômega 3 parece ter mais efeitos positivos (como melhora na memória e em sintomas depressivos e de agitação, menor declínio cognitivo, retardo na atrofia do hipocampo e diminuição da proteína beta amiloide no cérebro) em indivíduos com chances de desenvolver a doença de Alzheimer ou nos estágios iniciais da doença, do que em pacientes em estágios mais avançados.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; ácidos graxos ômega 3; suplementação nutricional; cérebro; nutrição.

¹Discente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia (UniFil), Londrina – Paraná, Brasil.

²Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia.

Conflito de interesse: Os autores declaram não possuir conflito de interesses na execução e planejamento do manuscrito.

Declaração de Financiamento: Os autores declaram que o presente estudo não teve qualquer fonte de financiamento externo.

Autor correspondente: Guilherme Henrique Dantas Palma

e-mail: guilherme.dantas@unifil.br

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença crônica neurodegenerativa sendo o principal tipo de demência, correspondendo de 60 a 80% dos casos. É decorrente de danos nas células do sistema nervoso, sendo um distúrbio por deficiência progressiva de memória, linguagem, raciocínio e outras funções cognitivas¹.

A DA é subdividida de acordo com a idade de aparecimento da doença: o aparecimento precoce e o aparecimento tardio. O aparecimento precoce ocorre entre os 30 anos até 60-65 anos, sendo menor parte dos casos, já o aparecimento tardio acontece após os 65 anos, correspondendo a 90% dos casos².

Até o momento, a doença não possui cura; mas há tratamento farmacológico e não farmacológico para amenizar os efeitos que os indivíduos vivenciam com o tempo. Em indivíduos mais velhos, o rastreamento e diagnóstico precoce aliado às estratégias que sejam capazes de atrasar ou atenuar a doença, podem reduzir a gravidade ou a progressão da doença³.

Nesse sentido, é conhecido que a DA possui três estágios evolutivos, sendo o primeiro o estágio inicial ou leve, momento que surgem as primeiras manifestações na doença, como por exemplo as dificuldades de lembrar nomes de pessoas. O próximo estágio é o intermediário ou moderado, na qual é comum alterações no humor e sentimentos como frustração e medo. Por fim, no estágio final, devido ao déficit na coordenação motora, os movimentos estão mais dificultosos e a memória está ainda mais agravada⁴.

Sua etiologia ainda não está definida, porém, assim como outras doenças, diversos fatores podem levar a DA. Dentre os fatores de risco mais conhecidos e que não são modificáveis estão: idade avançada, histórico familiar (sendo que o risco aumenta quando há familiares de primeiro grau com a doença), leve disfunção cognitiva, o genótipo APOE e4 e traumas na região da cabeça^{3,5}.

Na nutrição, diversos nutrientes específicos e seus efeitos vêm sendo estudados na DA, como: vitamina C, que por ser um antioxidante celular, vai proteger os neurônios de estresse oxidativo; vitamina E, que desempenha um papel de proteção dos fosfolipídios da membrana contra peroxidação; vitamina D, onde a sua deficiência pode estar relacionada à demência, além de também possuir propriedades antioxidantes, que vão proteger os neurônios^{6,7}.

Além disso, existem os ácidos graxos ômega 3, que podem aumentar a fluidez da membrana plasmática e que atua na neurotransmissão e sinapses cerebrais⁶. Possuindo mais de uma ligação dupla, o ômega 3 é considerado um ácido graxo poli-insaturado. São considerados ácidos graxos de cadeia longa, apresentando em sua cadeia 18 a 22 átomos de carbono e os mais importantes que se destacam na família do ômega 3 são: o EPA (ácido eicosapentaenoico), o DHA (ácido docosahexaenóico) que

são de origem marinha e o ALA (ácido alfa-linolênico), de origem vegetal^{8,9}.

Este ácido graxo é encontrado em óleos de peixes de águas frias e profundas, como cavala, sardinha, salmão, truta e fitoplâncton que se constitui a base da cadeia alimentar dos oceanos. Também se encontram em óleos vegetais de sementes de linhaça, canola, milho, girassol, castanhas e pode ser comercializado na forma de suplemento alimentar ou em formulações de vários alimentos¹⁰.

No cérebro com a DA, nas partes mais afetadas da doença (como o hipocampo), vários estudos têm apontado para quantidades menores de DHA. O hipocampo é uma estrutura do sistema límbico que está envolvido nas funções cognitivas, como a formação de memória. Estas descobertas sustentam a possibilidade de uma associação entre o ômega 3 e disfunções cognitivas^{3,11}.

Ao considerar que a) nos últimos anos, o número de idosos aumentou consideravelmente e, com isso, ocorreu também um aumento na incidência de doenças ligadas a essa população, inclusive a DA; b) a necessidade de compreender medidas não farmacológicas de prevenção e tratamento da DA; e c) a importância clínica e epidemiológica da Doença de Alzheimer, é fundamental compreender os efeitos da ingestão de ômega 3 como medida preventiva e/ou terapêutica, haja vista sua importância biológica e a explicação fisiológica do seu papel na saúde do sistema nervoso.

Desse modo, o objetivo deste trabalho foi verificar, por meio de revisão sistemática da literatura, os efeitos do ômega 3 em indivíduos que possam apresentar a Doença de Alzheimer e em pacientes que já apresentam a doença tanto nos estágios iniciais, quanto nos estágios mais avançados.

MÉTODOS

Definição da base de dados e estratégia de busca

Para o presente estudo de revisão sistemática, foi utilizada a base de dados *Medline*, por meio do motor de busca *PubMed*. O período de busca selecionado, foi de 2005 até fevereiro de 2021. Em relação à estratégia de busca, foi realizada da seguinte maneira: (polyunsaturated fatty acids[title] OR fatty acids[title] OR omega 3[title] OR PUFA[title] OR Omega-3[title] OR n-3 Fatty Acids[title] OR n 3 Fatty Acids[title] OR n-3 PUFA[title] OR PUFA, n-3[title] OR n 3 PUFA[title] OR EPA OR DHA) AND (Alzheimer disease OR "Alzheimer Dementia" OR Alzheimer[title] OR "Alzheimer Syndrome" OR "Alzheimer Type Dementia").

Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão: estudos clínicos e observacionais, que avaliaram indivíduos com diagnóstico de Alzheimer ou indivíduos pré-Alzheimer, ou seja, indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) ou que possuem algum sintoma, como queixa de memória, de ambos os sexos e que possam ou não apresentar outras

comorbidades. Os sujeitos devem ter sido monitorados quanto à ingestão ou suplementação de ômega 3, demonstrando a dose ofertada, duração da intervenção com ômega 3 ou se os indivíduos já estivessem consumindo, no caso de estudos observacionais. O desfecho do estudo, tem de apresentar algo relacionado à progressão da DA.

Por fim, foram excluídos trabalhos não originais (como editoriais, artigos de revisão sistemática, metanálise, revisões simples, dentre outros), estudos feitos em animais ou células in vitro e que não estivessem relacionados com o tema.

Seleção dos estudos

Inicialmente, foi realizada a leitura do título e resumo dos artigos encontrados na base de dados *Medline*. Em seguida, foram excluídos os artigos que não cumpriram os critérios de inclusão citados acima. Os estudos que apresentaram alguma dúvida em relação aos critérios de elegibilidade, foram selecionados para leitura na íntegra. Ao final, os estudos que preencheram os critérios de inclusão, foram escolhidos para compor esta revisão.

Na Tabela 1, foram compiladas as informações extraídas dos estudos experimentais, como: autor, fator de impacto da revista, amostra, procedimentos (aleatorização, cegamento, dose e o período da oferta de ômega 3) e os resultados principais.

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(QUINN et al., 2010) ¹²	56.272	295 indivíduos com DA leve a moderada.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 171 pacientes receberam 2g de DHA e 124 pacientes receberam placebo (óleo de soja ou milho). Duração: 18 meses.	A suplementação com DHA em comparação com o placebo não diminuiu a taxa de declínio cognitivo e funcional em pacientes com DA leve a moderada.
(LEE et al., 2013) ¹⁷	4.530	36 idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL).	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: óleo de peixe concentrado com 430 mg de DHA e 150 mg de EPA três vezes ao dia; Grupo 2: placebo (óleo de milho isocalórico com 0,6g de ácido linoleico). Duração: 12 meses.	O grupo que recebeu ômega 3 demonstrou melhora significativa na memória de curto prazo e de trabalho, memória verbal imediata e capacidade de recuperação imediata.
(PHILLIPS et al., 2015) ¹⁸	5.923	76 indivíduos, dos quais 57 possuíam comprometimento cognitivo sem demência e 19 possuíam DA.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; um grupo recebeu 600 mg de EPA + 625 mg de DHA por dia e outro grupo recebeu placebo. Duração: 4 meses.	Não houve efeitos significativos da suplementação na cognição ou humor dos indivíduos, podendo ser insignificante para prevenção primária e em indivíduos com Alzheimer.
(ZHANG et al., 2017) ¹⁹	4.472	219 indivíduos com comprometimento cognitivo leve.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: 2g de DHA/dia. Grupo 2: óleo de milho como placebo. Duração: 12 meses.	Os resultados mostraram que a suplementação de DHA pode melhorar significativamente a função cognitiva e aumentar o volume do hipocampo dos indivíduos, diminuindo a progressão da atrofia do hipocampo.
(ZHANG et al., 2017) ¹⁹	10.154	219 indivíduos com comprometimento cognitivo leve.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: 2g de DHA/dia. Grupo 2: óleo de milho como placebo. Duração: 24 meses.	A suplementação de DHA pode melhorar a função cognitiva (diminuindo a produção e agregação de beta amiloide) e alterar o biomarcador sanguíneo de autofagia mediada de beta amiloide em pessoas com CCL.
(ANDRIEU et al., 2017) ²⁰	44.182	1286 indivíduos com fatores de risco para DA	Estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, dividido em 4 grupos: 1 grupo recebeu intervenção com placebo + múltiplos domínios. 1 grupo recebeu apenas ômega 3 (800 mg de DHA + 225 de EPA), 1 grupo recebeu apenas placebo e outro recebeu ômega 3 + múltiplos domínios. Duração: 3 anos.	Nesta análise primária, a intervenção com ômega 3, sozinha ou em combinação com uma intervenção no estilo de vida, não reduziu significativamente o declínio cognitivo em 3 anos, quando comparado com placebo.
(CHHETRI et al., 2018) ²¹	4.472	1286 indivíduos com fatores de risco para DA e com pontuação CAIDE igual ou maior que 6.	Estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, dividido em 4 grupos: 1 grupo recebeu intervenção com placebo + múltiplos domínios. 1 grupo recebeu apenas ômega 3 (800 mg de DHA + 225 de EPA), 1 grupo recebeu apenas placebo e outro recebeu ômega 3 + múltiplos domínios. Duração: 3 anos.	Nesta análise secundária, os resultados sugeriram que o ômega 3 + intervenção no estilo de vida pode ter um efeito positivo nos déficits cognitivos iniciais do Alzheimer. Porém, foram mínimas as diferenças nos testes cognitivos entre os grupos de intervenções e o grupo placebo.

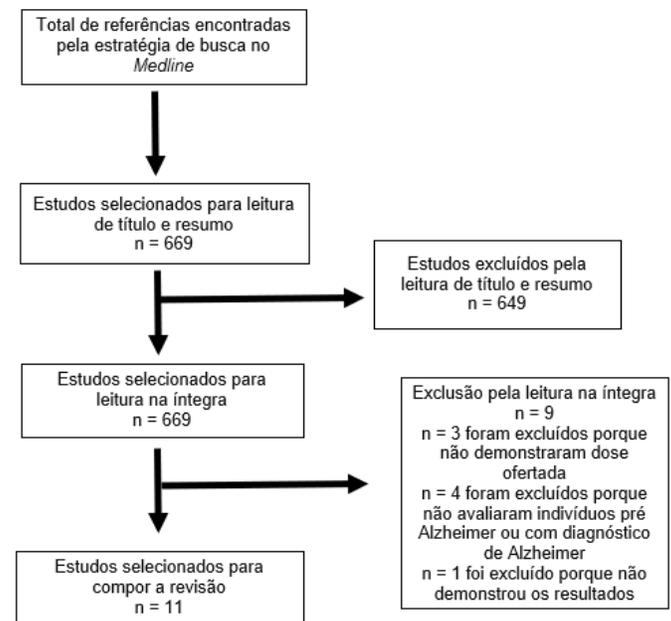
Legenda: FI: fator de impacto; DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DHA: ácido docosahexaenóico; EPA: ácido eicosapentaenóico; ARA: ácido araquidônico; CAIDE: Cardiovascular risk factors, Aging and Dementia.

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(FREUND-LEVI et al., 2006) ¹²	18.302	174 pacientes com DA leve a moderada	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: 1,7g de DHA e 0,6g de EPA. Grupo 2: placebo (4g de óleo de milho) por 6 meses e + 6 meses de 1,7g de DHA e 0,6g de EPA para ambos os grupos.	A suplementação de DHA e EPA não melhorou ou atrasou a progressão do declínio cognitivo nos participantes, porém, em um subgrupo de pacientes com DA leve, foram encontrados efeitos positivos.
(KOTANI et al., 2006) ¹³	3.304	39 indivíduos, dos quais 21 possuem CCL, 10 possuem lesões orgânicas no cérebro e 8 possuem DA precoce.	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo; dividido em quatro grupos: Grupo 1: 240 mg de ARA e 240 mg DHA. Grupo 2: 240 mg de placebo (azeite de oliva). Grupo 3 e Grupo 4 também receberam suplementação de DHA e ARA. Duração: 90 dias.	A suplementação mostrou melhorias notáveis na memória nos pacientes que possuem alguma lesão cerebral orgânica ou CCL. Pacientes com DA não apresentaram melhora com a suplementação.
(FREUND-LEVI et al., 2008) ¹⁴	3.485	174 pacientes com DA leve a moderada	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: 1,7g de DHA e 0,6g de EPA. Grupo 2: placebo (4g de óleo de milho) por 6 meses e + 6 meses de 1,7g de DHA e 0,6g de EPA para ambos os grupos.	Não foram encontrados efeitos gerais significativos nos sintomas neuropsiquiátricos, nas atividades de vida e na sobrecarga do cuidador. Em portadores da APOE e4, foram observados possíveis efeitos positivos nos sintomas depressivos e de agitação.
(CHIU et al., 2008) ¹⁵	5.067	46 indivíduos dos quais 23 possuem DA leve e 23 possuem CCL.	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; dividido em dois grupos: Grupo 1: 1080 mg de EPA e 720 mg de DHA por dia. Grupo 2: placebo (1,8g de azeite de oliva). Duração: 24 semanas.	A suplementação melhorou a função clínica de modo geral nos pacientes com DA leve ou moderada e CCL, mas não em sua função cognitiva. Os pacientes com CCL podem ser mais favorecidos do que aqueles com DA.

(Continua)

RESULTADOS

Os processos de busca, inclusão, exclusão e seleção dos estudos estão descritos no Flowchart apresentado a seguir (Figura 1).



Flowchart do processo de seleção e inclusão.

Descrição dos achados

Características dos estudos

No total, os 11 estudos incluídos na revisão, são datados entre 2006 e 2018 (Tabela 1). Todos os estudos controlaram por meio de placebo e apresentaram alocação aleatória nos grupos que receberam a intervenção ou o placebo. Em 8 estudos houve um duplo-cegamento, mas, em 2 estudos, foi relatado que houve cegamento dos participantes e a equipe do estudo em relação ao ômega 3 e placebo, porém o estudo não teve cegamento no componente de intervenção no estilo de vida (acompanhamento nutricional, treinamento cognitivo e atividade física). Em apenas 1 estudo, não foi descrito se houve ou não duplo-cegamento.

Características dos sujeitos

Um total de 2171 homens e mulheres participaram dos estudos, com faixa etária entre 57 e 76 anos. Em 9 estudos, os pacientes eram diagnosticados ou com Doença de Alzheimer (leve a moderada) ou Comprometimento Cognitivo Leve (condição pré-clínica do Alzheimer). Além disso, 2 estudos inclusos avaliaram sujeitos com fatores de risco para doença de Alzheimer, mas sem qualquer diagnóstico de DA ou CCL.

Oferta de Ômega 3

Em todos os estudos analisados, a forma de administração do ômega 3 foi por meio de cápsulas via oral. As doses administradas variaram de 1025 mg a 2,3g de ômega 3. Vale observar que, em três estudos, foi suplementado 2g de apenas ácido docosahexaenóico (DHA) e em um estudo, além de DHA, foi suplementado ácido araquidônico. O período de suplementação dos estudos variou de 90 dias a 3 anos.

Resultados nas funções cognitivas dos sujeitos

Para avaliar as funções cognitivas dos sujeitos, foram utilizados diversos testes neuropsicológicos. O Mini exame do estado mental (MEEM) foi um dos testes mais utilizados, presente em 6 artigos. A subescala da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-COG) foi utilizada em 3 artigos analisados e a Escala de Inteligência de Adultos Weschsler está presente em 4 artigos. Além disso, foram utilizados: Escala de Avaliação Clínica da Demência, Classificação Clínica da Demência, Escala de avaliação da qualidade de vida na Doença de Alzheimer, Avaliação de incapacidade para demência, Escala de impressão clínica de mudança, CAIDE (Cardiovascular risk factors, Aging and Dementia) e RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status).

Dentre os estudos analisados, a suplementação de ômega 3 mostrou melhora na função cognitiva (principalmente no hipocampo) de indivíduos com comprometimento cognitivo leve em dois estudos. Em um estudo multicêntrico de 3 anos em pacientes com queixas

de memória, a análise primária mostrou que a suplementação (sozinha ou combinada) não reduziu o declínio cognitivo. Já na análise secundária deste estudo, houve uma possível melhora nos déficits iniciais do Alzheimer.

Em três estudos, os resultados principais mostraram que a suplementação não reduziu significativamente o declínio cognitivo, nem melhorou a função cognitiva dos pacientes avaliados. Dois estudos demonstraram que o ômega 3 não melhorou, de modo geral, cognitivamente. Porém, foi observado efeitos positivos em alguns subgrupos, como em pacientes que portavam o genótipo APOE e4 e pacientes com DA leve.

Por fim, um estudo que avaliou pacientes com CCL, a suplementação afetou positivamente a memória, principalmente na memória de curto prazo e de trabalho, memória verbal imediata e capacidade de recuperação imediata.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática de literatura verificou os efeitos dos ácidos graxos ômega 3 em estudos experimentais. Nestes estudos, o ômega 3 parece ser mais benéfico nos indivíduos pré-Alzheimer do que naqueles em que a doença já está estabelecida.

A principal relação entre os ácidos graxos ômega 3 e a doença de Alzheimer se dá pelo fato de que o ácido eicosapentaenoico (EPA) é conhecido por ser anti-inflamatório, produzindo e liberando substâncias anti-inflamatórias. Além disso, o ácido docosahexaenóico (DHA) está presente nas membranas fosfolipídicas das células do cérebro, possuindo também uma ação anti-inflamatória, o que leva a uma melhor cognição. Há estudos na literatura que demonstraram que o consumo de ômega 3 (principalmente DHA) está associado a um menor risco de desenvolver demência, principalmente doença de Alzheimer^{16,22}.

Em 5 estudos avaliados, os resultados principais mostraram que houve uma melhora do declínio cognitivo em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Essa condição representa um estado de transição entre o envelhecimento normal e a demência propriamente desenvolvida, sendo o período ideal para se detectar demências e intervir com alguma terapia visando a prevenção^{11,17}.

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 desempenham papel fundamental nas funções cerebrais, principalmente o ácido docosahexaenóico (DHA). Zhang et al.^{11,19} avaliou o efeito do DHA nas funções do hipocampo, que é uma das áreas mais afetadas na progressão do Comprometimento Cognitivo Leve para Doença de Alzheimer. De modo geral, a suplementação pode melhorar a atrofia do hipocampo e a função cognitiva de indivíduos com CCL, diminuindo o acúmulo da proteína beta amiloide. No estudo de Lee et al.¹⁷ os resultados

também foram positivos para os pacientes com CCL, principalmente em relação à memória de curto prazo e de trabalho, memória visual imediata e capacidade de recordação atrasada. Uma possível explicação para o motivo da suplementação em indivíduos pré-Alzheimer serem mais benéficas é de que, uma vez que a doença se manifestou, o comprometimento neuropatológico estaria muito avançado para ser atenuado por tratamentos anti-inflamatórios¹⁸.

Chiu et al.¹⁵ analisaram pacientes tanto com Comprometimento Cognitivo Leve quanto com Doença de Alzheimer Leve e na análise secundária do estudo, os indivíduos com CCL mostraram uma melhora maior no teste ADAS-cog do que aqueles com DA leve. Kotani et al.¹³ além de analisarem pacientes com CCL ou DA, foram incluídos pacientes que continham algum tipo de lesão orgânica no cérebro. A suplementação de ácido araquidônico e ácido docosahexaenóico mostrou melhora nos pacientes com lesão orgânica e CCL, mas não em pacientes com DA.

Nos dois estudos de Freund-Levi et al.^{12,14}, não houve efeitos significativos de modo geral nos pacientes, exceto em alguns subgrupos avaliados. Os pacientes com Alzheimer leve a moderada foram avaliados, porém os resultados não foram positivos. Em pacientes com menor comprometimento cognitivo, a suplementação com ômega 3 conferiu um declínio mais lento, visto que, aparentemente, quando a doença já está avançada, os efeitos do ômega 3 não conseguem atenuar a progressão da doença.

Em dois estudos que avaliaram a suplementação de ômega 3 em pacientes com Alzheimer, os resultados mostraram que não houve diminuição no declínio cognitivo e nem na cognição e humor de modo geral^{16,18}.

Um estudo multicêntrico realizado ao longo de 3 anos, ofereceu, além do ômega 3, uma intervenção no estilo de vida dos indivíduos, que são: atividade física, treinamento cognitivo e aconselhamento nutricional. Essa intervenção foi feita isoladamente ou em combinação com ômega 3 ou placebo, porém os resultados não mostraram efeitos significativos no declínio cognitivo ao longo dos anos. Contudo, em uma análise secundária, feita em pacientes que possuíam uma pontuação alta no score CAIDE, os resultados sugeriram um possível efeito benéfico em relação à memória e orientação, no grupo que recebeu ômega 3 + intervenção no estilo de vida^{20,21}.

Além disso, a dose administrada de ômega 3 também é uma questão importante, pois nos estudos avaliados houve uma variação nas quantidades de EPA e DHA. Phillips et al.¹⁸ relataram que a dose pode variar de acordo com a gravidade da doença, visto que a doença tem origem multigênica e multifatorial e deve ser levado em consideração as predisposições genéticas, sendo necessário um ensaio clínico com diferentes doses para diferentes graus de declínio cognitivo.

As recomendações diárias de ômega 3 são de 1,6g/dia para homens e 1,1g/dia para mulheres, porém sem diferenciar EPA e DHA, além de não existir recomendações específicas para pacientes com DA^{4,23}. Nos estudos que trouxeram resultados positivos, foi utilizado 2g/dia de apenas DHA em pacientes com CCL. Esta mesma dose também foi suplementada em outro estudo, contudo, os indivíduos apresentavam Alzheimer e os resultados não foram significativos.

Alguns artigos do presente trabalho apresentam algumas limitações e isso pode demonstrar os resultados obtidos. Primeiramente, o estudo de Chiu et al.¹⁵ demonstra que o tamanho da amostra era pequeno com valor de 46 participantes, o que pode limitar todos os valores estatísticos. O índice de desistência dos participantes também influencia durante o período de tratamento e de experiência dos estudos, a quantidade de sujeitos que completaram os estudos foi de 63% no estudo de Chiu et al.¹⁵ a 83% no estudo de Quinn et al.¹⁶. Apenas estes dois autores testaram se a desistência dos participantes foi diferente entre os grupos após o período de exposição dos mesmos, não encontrando diferenças estatisticamente significativas. As razões para a perda de participantes nos estudos incluem a falta de adesão dos cuidadores, retirada de consentimento, efeitos gastrointestinais e outras doenças ou morte.

Na literatura, há disponíveis outras revisões sistemáticas que abordaram a mesma temática e que tiveram como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de ômega 3 em indivíduos com DA. Uma revisão conduzida em 2018, analisou 10 artigos encontrados pelo *PubMed* e de modo que os autores concluíram que os ácidos graxos ômega 3, para pacientes com a doença leve a moderada, propiciaram benefícios na maioria dos estudos, como: diminuição do estresse oxidativo e da expressão de proteínas pró inflamatórias, aumento das proteínas anti-inflamatórias e inibição/melhora do declínio cognitivo. Entretanto, foi destacada a necessidade de novos estudos, utilizando um maior tempo de intervenção e diferentes doses. Já em uma revisão sistemática realizada em 2019, que também analisou estudos em indivíduos com DA leve a moderada, os resultados foram positivos, mostrando uma redução do declínio cognitivo e da inflamação e melhora nas desordens cerebrais^{22,23}.

Apesar destes estudos consistirem em revisões sistemáticas, é possível analisar algumas diferenças quando comparado ao nosso estudo. Os dois estudos têm a mesma quantidade de estudos inclusos, que ao final totalizaram 10, apenas 1 a menos do que a presente revisão. O período de busca utilizado por Oliveira et al.²² foi de 2013 a 2018, totalizando 5 anos. Já Santos e Cardoso²³ delimitaram um período entre 2006 e 2017, quase similar ao nosso estudo. O objetivo geral destas revisões foi avaliar os efeitos da suplementação de ômega 3 (isolado ou associado) apenas em pacientes com DA, sem analisar estudos sobre a prevenção da doença.

De modo geral, esta revisão de literatura mostrou que a suplementação de ômega 3 nos estudos analisados mostrou ter efeitos significativos em relação à pacientes com comprometimento cognitivo leve. Todavia, em indivíduos já com a doença de Alzheimer estabelecida, não foram encontrados efeitos gerais benéficos, apenas em alguns subgrupos de pacientes com DA leve.

CONCLUSÃO

Por fim, os estudos avaliados nesta revisão apontam que a suplementação dos ácidos graxos ômega 3 parece ter mais efeitos positivos (melhora na memória e em sintomas depressivos e de agitação, menor declínio cognitivo, retardo na atrofia do hipocampo e diminuição da proteína beta amiloide no cérebro) em indivíduos com chances de desenvolver a doença de Alzheimer ou nos estágios iniciais da doença, do que em pacientes em estágios mais avançados. Isso demonstra a necessidade de ações preventivas e o cuidado com vistas à promoção da saúde em detrimento de ações meramente curativas. Ressaltamos que é necessário que mais estudos sejam conduzidos futuramente, para avaliar se há dose ótima a ser administrada, bem como seus reais efeitos em fases mais avançadas da doença.

REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement* 2022;18. Disponível em: <<https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>>.
2. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Dec;23(4):213-27.
3. Canhada SL. A suplementação de ômega 3 na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
4. Correia A, Filipe J, Santos A, Graça P. Nutrição e doença de Alzheimer: programa nacional para a promoção da alimentação saudável direção geral da saúde. Lisboa, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/292967624_Nutricao_e_Doenca_de_Alzheimer.
5. Brasil. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília, Distrito Federal: 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2020/Portaria-Conjunta-13-PCDT-Alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>.
6. Costa MSRD. O impacto nutricional na Doença de Alzheimer. [Monografia]. Coimbra: Universidade de Coimbra. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/90048/1/Tese%20Final%20Mariana%20Costa.pdf>.
7. Weber ITS, Conte FA, Busnello MB, Franz LBB. Nutrição e Doença de Alzheimer no idoso: uma revisão. *Estud. interdiscipl. envelhec*. 2019; 24(3): 45-61. Disponível em: <https://www.seer.ufrgs.br/RevEnvelhecer/article/view/85168/57061>.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol*. 2007;88(1): 2-19. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/4yb6jFzgVXd483Y63wxBsCw/?format=pdf&lang=pt>.
9. Vaz DSS, Guerra FMRM, Gomes CF, Simão ANC, Junior JM. A importância do ômega 3 para a saúde humana: um estudo de revisão. *Rev UNINGA*. 2014;20(2): 48-54. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1592>.
10. Scherr C, Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Concentração de ácidos graxos e colesterol de peixes habitualmente consumidos no Brasil. *Arq. Bras. Cardiol*. 2015;104(2): 152-158. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/WkPhqxsFD3RF3pHMtkCs5Cf/abstract/?lang=pt>.
11. Zhang YP, Miao R, Li Q, Wu T, Ma F. Effects of DHA Supplementation on Hippocampal Volume and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;55(2):497-507.
12. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*. 2006 Oct;63(10):1402-8.
13. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res*. 2006 Oct;56(2):159-64.
14. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Feb;23(2):161-9.
15. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1;32(6):1538-44.
16. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Nov 3;304(17):1903-11.
17. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Feb;225(3):605-12.
18. Phillips MA, Childs CE, Calder PC, Rogers PJ. No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 16;16(10):24600-13.
19. Zhang YP, Lou Y, Hu J, Miao R, Ma F. DHA supplementation improves cognitive function via enhancing A β -mediated

- autophagy in Chinese elderly with mild cognitive impairment: a randomised placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;89(4):382-388.
20. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al.; MAPT Study Group. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 May;16(5):377-389.
 21. Chhetri JK, de Souto Barreto P, Cantet C, et al. Effects of a 3-Year Multi-Domain Intervention with or without Omega-3 Supplementation on Cognitive Functions in Older Subjects with Increased CAIDE Dementia Scores. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(1):71-78.
 22. Oliveira JP de, Camargo, SB, Manzoli, GN, Navarro, F, Sousa, RAL de. Efeitos do ômega-3 em indivíduos com a Doença de Alzheimer. *RBONE*. 2018;12(76): 1078-86. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/855>.
 23. Santos CRG, Cardoso, CKS. Efeito da suplementação de ômega 3 isolado ou associado em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura científica. *Hu Rev*. 2019;45(4): 452-464. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/27797>.